

非定型抗精神病薬の認知機能と脳内アミン・アミノ酸に対する影響についての基礎的研究

著者	小島 照正
号	2188
発行年	2005
URL	http://hdl.handle.net/10097/22770

氏 名（本籍）	お 小 ^{しま} 島 ^{てる} 照 ^{まさ} 正
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 博 第 2 1 8 8 号
学位授与年月日	平 成 17 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学 位 論 文 題 目	非定型抗精神病薬の認知機能と脳内アミン・アミノ酸に対する影響についての基礎的研究

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教授 松 岡 洋 夫	教授 谷 内 一 彦
	教授 糸 山 泰 人	教授 飯 沼 一 宇

論文内容要旨

統合失調症の認知機能障害は、社会的・職業的能力や *QOL* に大きな影響を及ぼすことから臨床においては重要な問題となっている。統合失調症の症状や認知障害の原因として、ドパミン仮説やグルタミン酸伝達異常の関与が報告されている。しかしながら、その詳細は未だ明らかになっていない。古典的（定型）抗精神病薬は認知機能改善効果が少なく、場合によっては認知機能を悪化させる傾向にあるといわれている。一方、新規（非定型）抗精神病薬は認知機能を改善させる可能性が臨床的に示唆されているが詳しいメカニズムはほとんど分かっていない。また新規（非定型）抗精神病薬が認知機能、脳内アミン・アミノ酸などの神経伝達物質への影響を比較検討した研究は少なく、特にペロスピロンは日本独自の新規（非定型）抗精神病薬であることから研究報告がほとんどない。本研究では、健常ラットを用いプレパルスインヒビション（*prepulse inhibition, PPI*）およびアミン・アミノ酸測定により新規（非定型）抗精神病薬の認知機能（特に注意機能、情報処理機能）に対する効果とそのメカニズムを検討した。

研究1として、ラットにおける抗精神病薬投与後の *PPI* を測定することにより新規（非定型）抗精神病薬の注意機能に対する効果を検討した。*SD* 型雄性ラットに古典的（定型）抗精神病薬であるハロペリドール（ 0.5 mg/kg ）、新規（非定型）抗精神病薬であるリスペリドン（ 0.375 mg/kg ）、ペロスピロン（ 2.0 mg/kg ）、オランザピン（ 0.625 mg/kg ）およびクエチアピン（ 18 mg/kg ）をそれぞれ腹腔内投与し1時間後に *PPI* を測定した。薬剤の投与量は、カタレプシーを起こさないとされている量とし、ドパミン *D2* 受容体遮断作用が同力価となるように設定した。各種抗精神病薬投与群対コントロールでは有意な変化を認めなかった。しかし、ペロスピロン投与群だけが古典的（定型）抗精神病薬であるハロペリドール投与群と比較して、 72 dB のプレパルス強度において有意に *PPI* を増強させた。したがって、ペロスピロンのみが *PPI* に反映されるような注意機能を促進する効果があり、統合失調症の認知機能障害（注意機能の障害、情報処理障害）に効果を持つ可能性が示唆された。

研究2として、ラットの大脳皮質における抗精神病薬投与後のアミン・アミノ酸含量の変化を調べることで新規（非定型）抗精神病薬の作用機序を検討した。研究1と同様に *SD* 型雄性ラットに各抗精神病薬をそれぞれ腹腔内投与し1時間後に断頭し大脳皮質（海馬と側坐核を含む）を取り出し、脳内アミンとその代謝物、アミノ酸を高速液体クロマトグラフィーを用いて各々測定した。ペロスピロン投与群はハロペリドール投与群と比較して有意なセロトニン代謝回転の低下、グリシン含量の増加を認めた。

以上の結果と文献的考察を併せると、ペロスピロンの *PPI* に反映される注意機能に対する効果は、ドパミン *D2* 受容体遮断作用、セロトニン代謝回転の低下作用、*NMDA* 神経伝達系の促進

作用の 3 要因が関連するものと推測された。これらのデータは、認知改善作用を有する新規抗精神病薬の開発に参考になるものと思われる。

審 査 結 果 の 要 旨

統合失調症の認知機能障害は、患者の QOL に大きな影響を及ぼすことから臨床においては重要な問題となっている。統合失調症の症状や認知障害の原因として、ドパミン仮説やグルタミン酸伝達異常の関与が報告されている。しかし、その詳細は未だ明らかになっていない。古典的（定型）抗精神病薬は認知機能改善効果が少なく、場合によっては認知機能を悪化させる傾向にある。一方、新規（非定型）抗精神病薬は認知機能を改善させる可能性が臨床的に示唆されているが詳しいメカニズムはほとんど分かっていない。また新規抗精神病薬が認知機能、脳内アミン・アミノ酸などの神経伝達物質への影響を比較検討した研究は少なく、特にペロスピロンは日本独自の新規抗精神病薬であることから研究報告がほとんどない。本研究では、健常ラットを用いブレパルスインヒビション（prepulse inhibition, PPI）およびアミン・アミノ酸を測定することにより新規抗精神病薬の認知機能（特に注意機能、情報処理機能）に対する効果とそのメカニズムを検討した。

研究 1 として、ラットにおける抗精神病薬投与後の PPI を測定することにより新規抗精神病薬の注意機能に対する効果を検討した。SD 型雄性ラットに古典的抗精神病薬であるハロペリドール（0.5mg/kg）、新規抗精神病薬であるリスベリドン（0.375 mg/kg）、ペロスピロン（2.0 mg/kg）、オランザピン（0.625 mg/kg）およびクエチアピン（18 mg/kg）をそれぞれ腹腔内投与し 1 時間後に PPI を測定した。各種抗精神病薬投与群対コントロールでは有意な変化を認めなかった。しかし、ペロスピロン投与群だけがハロペリドール投与群と比較して、72 dB のブレパルス強度において有意に PPI を増強させた。したがって、ペロスピロンのみが PPI に反映されるような注意機能を促進する効果があり、統合失調症の認知機能障害に効果を持つ可能性が示唆された。

研究 2 として、ラットの大脳皮質における抗精神病薬投与後のアミン・アミノ酸含量の変化を調べることで新規抗精神病薬の作用機序を検討した。研究 1 と同様にラットに各抗精神病薬をそれぞれ腹腔内投与し 1 時間後に断頭し大脳皮質を取り出し、脳内アミンとその代謝物、アミノ酸を高速液体クロマトグラフィーを用いて各々測定した。ペロスピロン投与群はハロペリドール投与群と比較して有意なセロトニン代謝回転の低下、グリシン含量の増加を認めた。

以上の結果と文献的考察を併せると、ペロスピロンの PPI に反映される注意機能に対する効果は、ドパミン D2 受容体遮断作用、セロトニン代謝回転の低下作用、NMDA 神経伝達系の促進作用の 3 要因が関連するものと推測された。これらのデータは、認知改善作用を有する新規抗精神病薬の開発に参考になるものと思われる。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。